

· 论 著 ·

基于生物信息学分析 NUSAP1 在肺腺癌组织中的表达及临床意义*

葛恒广[△], 李新丽[△]

(成都大学附属医院检验科, 四川 成都 610081)

[摘 要] **目的** 探讨核仁和纺锤体相关蛋白 1(NUSAP1)在肺腺癌组织中的表达及临床意义。**方法** 通过检索 Oncomine、GEPIA、UALCAN、TIMER、STRING 等数据库,分析肺腺癌 NUSAP1 基因与蛋白表达情况、NUSAP1 表达对患者预后的影响、NUSAP1 基因与肿瘤免疫细胞浸润的关系,以及蛋白网络图富集参与的生理过程等。**结果** NUSAP1 在肺腺癌组织中高表达,基因表达越高患者预后越差,差异有统计学意义($P<0.05$);NUSAP1 在肺腺癌组织中表达水平与肿瘤微环境中 B 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、树突细胞均呈负相关($P<0.05$),与 CD8⁺T 淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞均呈正相关($P<0.05$);NUSAP1 主要参与调节细胞周期、有丝分裂细胞周期的正调控、核分裂等生物学过程。**结论** NUSAP1 在肺腺癌组织中高表达,并与肺腺癌的发生、发展相关,可能作为肺腺癌诊断及预后评估的生物标志物。

[关键词] 计算生物学; 肺肿瘤; 腺癌; 基因表达; 数据库; 核仁和纺锤体相关蛋白 1
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.08.004 **中图法分类号:**R734.2;R730.1
文章编号:1009-5519(2023)08-1281-07 **文献标识码:**A

The expression and clinical significance of NUSAP1 gene in lung adenocarcinoma and based on bioinformatics analysis*

GE Hengguang, LI Xinli[△]

(Laboratory Department, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610081, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and clinical significance of nucleolar and spindle associated protein 1 (NUSAP1) in lung adenocarcinoma. **Methods** By searching Oncomine, GEPIA, UALCAN, TIMER, STRING and other databases, the expression of NUSAP1 gene and protein in lung adenocarcinoma, the influence of NUSAP1 expression on the prognosis of patients, the relationship between NUSAP1 gene and tumor immune cell infiltration, and the physiological process involved in protein network pattern enrichment were analyzed. **Results** NUSAP1 was highly expressed in lung adenocarcinoma tissues, and the higher the gene expression was, the worse the prognosis was, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression level of NUSAP1 in lung adenocarcinoma was negatively correlated with B lymphocytes, CD4⁺T lymphocytes and dendritic cells in tumor microenvironment ($P<0.05$), and positively correlated with CD8⁺T lymphocytes, macrophages and neutrophils ($P<0.05$). NUSAP1 was mainly involved in the regulation of cell cycle, positive regulation of mitotic cell cycle, nuclear division and other biological processes. **Conclusion** NUSAP1 is highly expressed in lung adenocarcinoma tissues and is associated with the occurrence and development of lung adenocarcinoma, which may be used as a biomarker for diagnosis and prognosis evaluation of lung adenocarcinoma.

[Key words] Computational biology; Lung tumor; Adenocarcinoma; Gene expression; Database; Nucleolus and spindle associated protein 1

肺癌是一种严重威胁人类健康的恶性肿瘤,根据组织病理学特点分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌,肺腺癌是非小细胞肺癌常见的一种亚型,约占所有肺癌患者的 40%^[1],5 年总生存率不到 15%^[2]。尽管外科

* 基金项目:四川省卫生健康委员会科研基金资助项目(16PJ040)。
作者简介:葛恒广(1994—),硕士研究生,技师,主要从事肿瘤免疫方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1041832896@qq.com。

手术、放、化疗方法不断进步,但在提高患者生存率方面存在局限性^[3]。由于肺腺癌的异质性,开发成功的基于个体的治疗方法仍是一个巨大的挑战^[4]。因此,探究有效、有潜力的生物标志物以改善肺腺癌患者的预后十分有必要。

有丝分裂失调被认为是恶性肿瘤可能发生的标志。核仁和纺锤体相关蛋白 1(NUSAP1)是必不可少的微管和染色质结合蛋白,有丝分裂期间能稳定并交联微管,控制染色体波动,调节线粒体微管的动力学^[5]。大量证据表明,NUSAP1 不仅在有丝分裂中具有关键作用,同时参与了多种癌症的发展和预后^[6-7]。NUSAP1 的调节与微小 RNA(miR)表达相关。有研究表明,NUSAP1 是 miR-769-5p^[8]、miR-758-3p^[9]、miR-569^[10]的靶标,通过直接结合 3'-未翻译区域对 NUSAP1 进行负调控,从而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。NUSAP1 蛋白也可通过结合共沉淀蛋白 ATM-Rad3 相关蛋白(ATR)、Yes 相关蛋白(YAP)表达,调控下游靶基因的转录,激活肿瘤细胞生长、侵袭和转移^[11],调节细胞周期蛋白 D 激酶(CDK1)、Discs 大同源相关蛋白 5(DLGAP5)表达,从而抑制乳腺癌细胞增殖^[12]。尽管对 NUSAP1 进行了广泛研究,但 NUSAP1 是否影响非小细胞肺癌最常见亚型肺腺癌的发生、发展及预后的相关研究甚少见。本研究通过生物信息学方法分析了 NUSAP1 在肺腺癌组织中的表达及其与临床预后的相关性,旨在为进一步研究肺腺癌发生、发展的作用机制提供线索和依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 检索 Oncomine、GEPIA、UALCAN、TIMER、STRING 等数据库中 NUSAP1 在肺腺癌组织中表达的相关数据作为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 Oncomine 数据库分析 NUSAP1 基因在肺腺癌组织中的表达 Oncomine 数据库平台(<https://www.oncomine.org/>)提供了多种肿瘤基因芯片数据^[13],约覆盖 18 000 多个独立数据库和高质量的专业数据,故从中提取所需数据分析 NUSAP1 基因在肿瘤中的表达水平。设置筛选条件:(1)Gene 为 NUSAP1;(2)Cancer type 为 Lung Adenocarcinoma;(3)Analysis type 为 cancer vs. normal analysis;(4)Data type 为 mRNA;(5)Threshold 为 $P\text{-value}<0.000\ 1$, Fold change >2 ,Gene rank=top 10%。

1.2.2 UALCAN 数据库分析 NUSAP1 蛋白在肺腺癌组织中的表达 UALCAN 数据库^[14]是一个综合的、交互式的网络资源,可用于分析癌症组学相关数据,该数据库允许用户对潜在感兴趣的基因进行计算

机验证,并且可链接到 PubMed、CPTAC、人类蛋白质图谱选择基因,这些资源也能收集到感兴趣基因的有价值信息和数据^[15]。通过 UALCAN 数据库分析 NUSAP1 蛋白在癌组织与正常组织中的表达差异性。

1.2.3 GEPIA 数据库分析 NUSAP1 表达与肺腺癌患者预后的关系 GEPIA 数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>)包括来自癌症基因图谱(TCGA)、组织基因型表达数据库(GTEx)项目的 97 366 个肿瘤和 8 587 个正常样本的 RNA 序列表达^[16]。以 GEPIA 数据库生成的生存曲线包括总生存期(OS)和无病生存期(DFS)。设置筛选条件:(1)Gene 为 NUSAP1;(2)Methods 为 OS or DFS;(3)Group Cut off 为 median (Cut off-High: 50%, Cut off-Low: 50%);(4)Hazards Ratio(HR)为 Yes、mRNA;(5)95% confidence interval 为 Yes;(6)Axis units 为 Months;(7)Datasets Selection (Cancer name)为 LUAD。

1.2.4 TIMER 数据库分析 NUSAP1 在肺腺癌中的表达与免疫浸润的关系 TIMER 数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)是系统分析不同癌症类型免疫浸润的综合资源^[17]。该数据库包括来自 TCGA 的 32 种癌症类型的 10 897 个样本,并应用先前发表的统计方法从基因表达谱中推断基因表达与肿瘤免疫细胞浸润丰度的相关性^[18]。通过 TIMER 数据库的基因模块分析 NUSAP1 在肺腺癌中的表达及其与免疫浸润丰度的关系,包括 B 淋巴细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突细胞,并且相关模块对应的散点图及估计统计的显著性。

1.2.5 STRING 数据库分析 NUSAP1 相关蛋白功能及途径富集 查找 NUSAP1 基因和有关蛋白,通过 STRING 数据库(<https://string-db.org/cgi/input.pl>)构建 NUSAP1 基因的蛋白质互作网络(PPI)^[19],同时分析与该基因相关蛋白的功能富集。

1.3 统计学处理 应用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NUSAP1 基因表达 通过 Oncomine 数据库收集关于 NUSAP1 基因在肿瘤组织与正常组织中的表达研究结果。见图 1。自 2001 年开始有 6 项研究涉及 NUSAP1 在正常肺组织与肺腺癌组织中的表达,包含 764 个临床样本,中位数值排名为 91.5 ($P=1.88\text{e}-06$)。6 项研究结果显示,NUSAP1 在肺腺癌

组织中的表达水平均明显高于正常肺组织,差异均有统计学意义($t = 6.308、10.685、7.892、11.369、11.981、9.754, P < 0.001$),见表 1。

2.2 NUSAP1 蛋白表达 NUSAP1 在肺腺癌组织

中蛋白表达水平与正常肺组织比较,差异有统计学意义($P < 0.001$);NUSAP1 在不同分期肺腺癌组织中均高表达,以 Stage I、IV 期高表达最明显,NUSAP1 蛋白表达越高患者预后越差,见图 2。

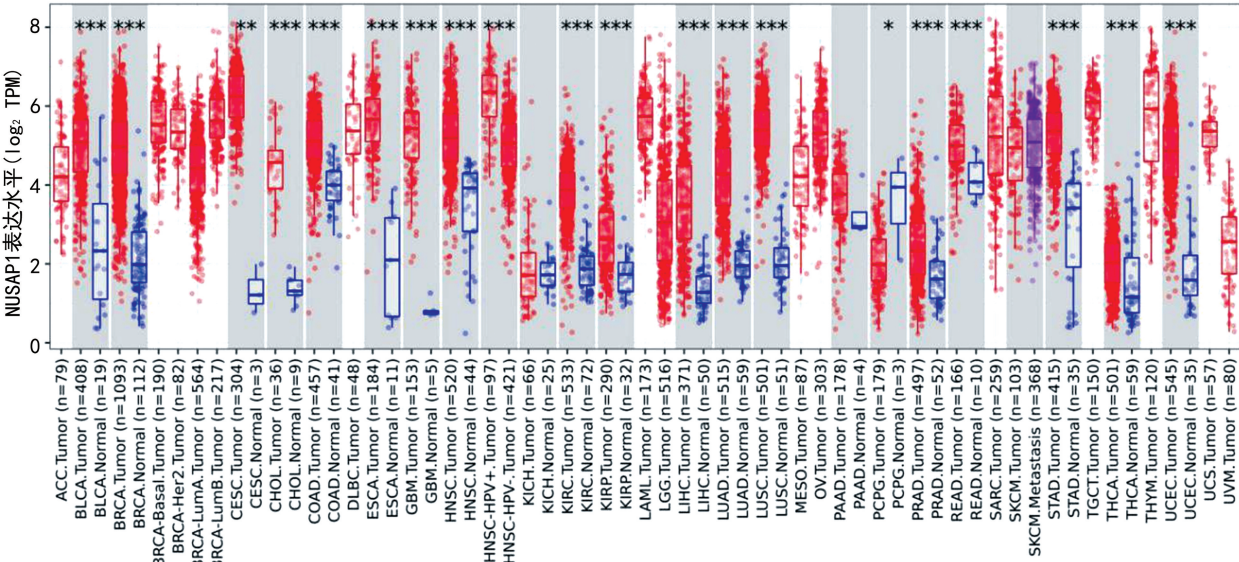
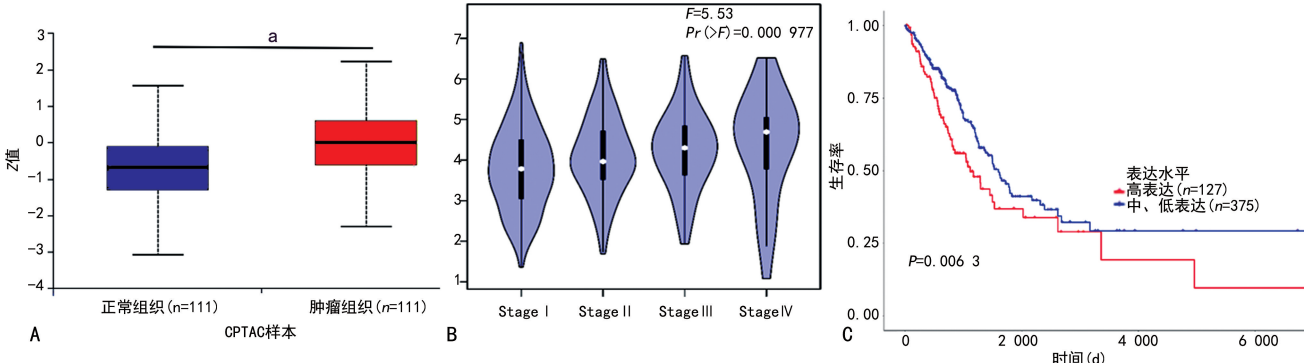


图 1 NUSAP1 基因表达

表 1 NUSAP1 基因在 6 项研究中的高表达情况

研究者	正常肺组织(n)	肺腺癌组织(n)	P	优势比	出版杂志
GARBER 等 ^[20]	6	67	3.76e-06	2.224	Proc Natl Acad Sci(PNAS)
HOU 等 ^[21]	65	91	6.18e-18	4.398	PLoS One
SU 等 ^[22]	27	39	6.77e-10	2.402	BMC Genomics
LANDI 等 ^[23]	49	58	5.22e-20	3.018	PLoS One
SELAMAT 等 ^[24]	58	58	6.70e-19	2.544	Genome Research
OKAYAMA 等 ^[25]	20	226	4.62e-11	2.886	Cancer Research



注:A. NUSAP1 蛋白在正常组织与肿瘤组织中的表达水平比较,^a $P < 0.001$;B. NUSAP1 在不同分期肺腺癌组织中的表达水平比较;C. NUSAP1 蛋白表达与患者预后的关系。

图 2 NUSAP1 蛋白表达

2.3 NUSAP1 表达与肺腺癌患者预后的关系 NUSAP1 表达水平影响肺腺癌患者 OS 和 DFS,见图 3。基因表达越高患者预后越差,在一定程度上影响患者的生存率,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

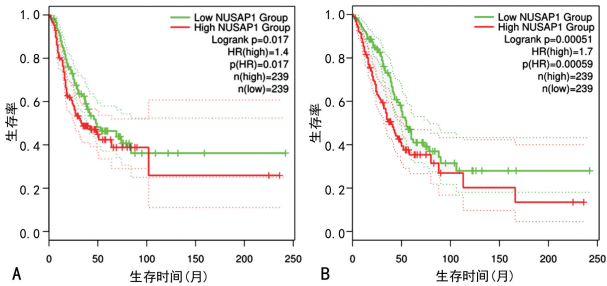
2.4 NUSAP1 在肺腺癌中的表达与免疫细胞浸润的

关系 NUSAP1 表达与 B 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、树突细胞免疫浸润均呈负相关($r = -0.249、-0.109、-0.110, P = 2.17e-08、1.53e-02、1.45e-02$),与 CD8⁺T 淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞均呈正相关($r = 0.168、0.136、0.235, P = 1.83e-04、$

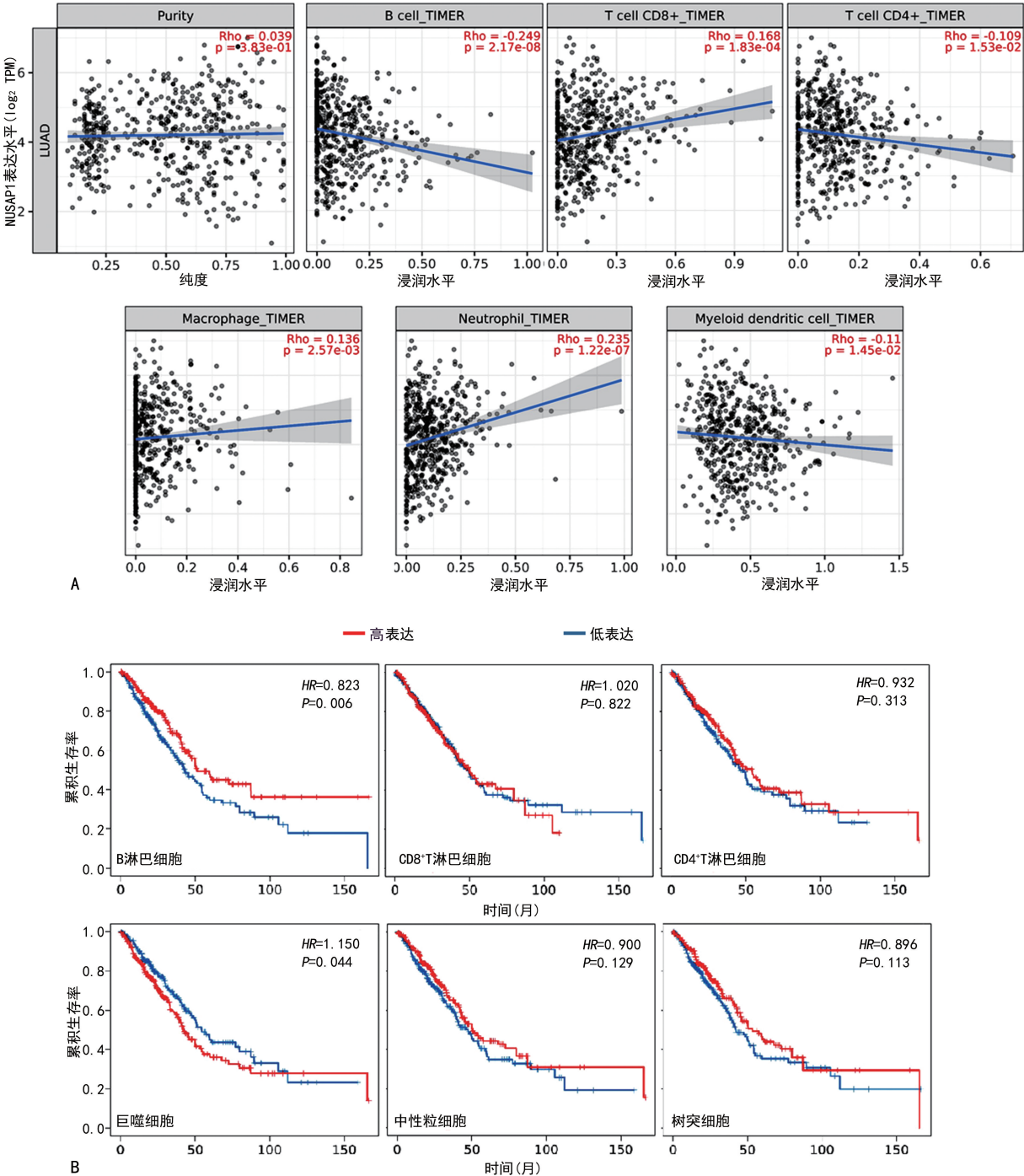
2.57e-03、1.22e-07),见图 4A。B 淋巴细胞和巨噬细胞浸润性可能是 NUSAP1 影响肺腺癌预后的因素,差异均有统计学意义($P=0.0054$ 、 0.0436),见图 4B。

2.5 NUSAP1 相关蛋白功能及途径富集 PPI 分析得到具有 11 个节点 NUSAP1 的 PPI 图($P=7.77e-16$),互作蛋白(Score>0.900)包括 KIF11、TOP2A、DLGAP5、CDCA8、NCAPG、CCNA2、CEP55、ASPM、CDC20、CDK1 等,见图 5。主要参与调节细胞周期、有丝分裂细胞周期的正调控、核分裂等生物学过程,

见表 2。



注:A. DFS;B. OS。
图 3 NUSAP1 表达与肺腺癌患者预后的关系



注:A. NUSAP1 表达与免疫细胞浸润相关性曲线;B. 免疫细胞浸润程度与患者预后的关系。

图 4 NUSAP1 在肺腺癌中的表达与免疫细胞浸润的关系

表 2 NUSAP1 主要相关的蛋白及信号通路

基因本体论条目	信号通路	基因数 (个)	P	蛋白
GO:0000280	核分裂	8	2.16e-11	KIF11、TOP2A、DLGAP5、CDCA8、NCAPG、ASPM、CDC20、CDK1
GO:0051726	调控细胞周期	7	4.06e-05	KIF11、TOP2A、DLGAP5、CDCA8、CCNA2、ASPM、CDK1
GO:0045931	有丝分裂细胞周期的正调控	2	0.045 2	DLGAP5、CDK1

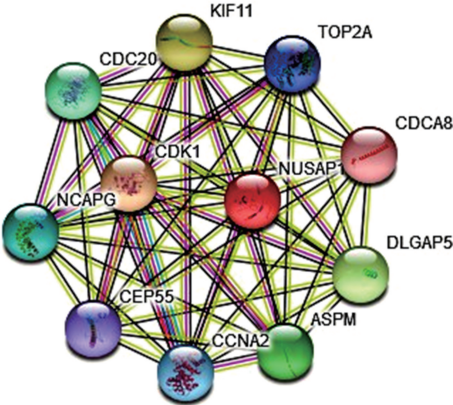


图 5 与 NUSAP1 相互作用的蛋白质

3 讨 论

全球范围内肺癌一直是恶性程度较高的癌症。据统计,2018 年估计有 210 万人新诊断为肺癌,占全球癌症负担的 12%,其中男性确诊病例约为 137 万例,女性约为 72.5 万例^[26]。近年来,诸多与肺腺癌发生、发展的靶基因也被实时更新,如 ALK、EGFR、ROS1、BRAF、NUSAP1 等^[27],这些肿瘤靶标的发现在一定程度上使肺癌患者靶向治疗成为可能,进而推进靶向药物的成功研发,极大地改善了患者预后^[28]。所以,探究这些靶标与肺癌的相关性,使其尽快达到精准治疗成为亟须解决的问题。

NUSAP1 是一种细胞周期相关蛋白,在有丝分裂中起关键作用。有研究表明,NUSAP1 可调节细胞凋亡、增殖和转移,其机制可能是通过 Wnt/ β -联蛋白信号传导^[29]。FANG 等^[30]研究表明,NUSAP1 在肾细胞癌组织标本和细胞系中均过表达。NUSAP1 在肿瘤和邻近正常组织中确实存在一定的差异表达,那么是否也适用于肺腺癌则需进一步研究确定。本研究利用多种生物信息学数据库数据分析了 NUSAP1 在肺腺癌组织中的表达及与患者预后的相关性,首先利用 Oncomine 数据库从广义上分析了 NUSAP1 在诸多肿瘤中的表达情况,结果显示,在嗜铬细胞瘤和副神经节瘤中表达偏低,而在乳腺浸润性癌、结肠腺癌中表达显著更高,与之前的文献报道结果相符^[31-32],也说明该基因的重要性及本研究结果的可靠性。本研究对数据库荟萃分析发现,在 764 个临床样本中 NUSAP1 基因在肺腺癌组织中的表达水平均明显高于正常组织,说明监测该基因对肺腺癌的诊断具有一

定意义。本研究 UALCAN 数据库分析 NUSAP1 蛋白在肺腺癌不同分期中均高表达,其中 Stage I、IV 期高表达最明显,提示该基因可能影响肺腺癌的发生、发展。本研究经生存分析发现,NUSAP1 表达水平越高,患者 OS 和 DFS 越低,推测其可作为判断患者预后的指标。

肿瘤杀伤主要依靠免疫细胞从血液中移向肿瘤组织发挥功能,这一过程不仅对患者的生存具有预测价值,还可影响肿瘤对治疗的反应。目前,免疫代谢信号通路主要包括丝氨酸/苏氨酸激酶介导的关键信号网络,如磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)、哺乳动物雷帕霉素蛋白(mTOR)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)途径。诸多研究表明,NUSAP1 也参与免疫浸润相关的信号通路。在 LUO 等^[33]研究中,NUSAP1 可经转录因子调节后参与 PI3K/蛋白激酶 B(Akt)信号通路,促进肾母细胞瘤细胞的增殖、侵袭和迁移。有研究也证明了敲低 NUSAP1 的表达能抑制 Akt/mTOR 信号通路,从而抑制肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,促进肿瘤细胞凋亡,也能参与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 介导 AMPK 信号通路促进肿瘤细胞的转移^[34]。在 B 淋巴细胞浸润方面,有研究发现,敲低 NUSAP1 会增加 B 淋巴细胞易位基因 2(BTG2)的基因表达,降低 PI3K 和磷酸化丝氨酸/苏氨酸激酶的表达,抑制非小细胞肺癌的细胞生长和转移^[35]。本研究也分析了 NUSAP1 表达与免疫浸润的相关性,结果显示,其表达与 B 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、树突细胞免疫浸润均呈负相关,与 CD8⁺T 淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞均呈正相关,同时,结合免疫细胞在肺腺癌中的预后价值可见,B 淋巴细胞、巨噬细胞的浸润性可能是 NUAP1 影响肺腺癌患者预后的相关因素,这一点推断与相关研究结果也是相符的。从免疫学角度探究肺腺癌患者预后与免疫细胞浸润的关系,为后续研究提供了新角度。本研究通过蛋白相关性分析及富集生理过程结果显示,NUSAP1 参与了调节细胞周期、有丝分裂细胞周期的正调控、核分裂等生物学过程,提示该基因可能在癌细胞增殖、分裂过程中起到一定的作用,为后续机制及实验验证等研究提供了理论依据。

综上所述,利用多种生物信息学数据库的综合分析揭示 NUSAP1 可能在肺腺癌的发展中充当癌症正

因子,是一种潜在的诊断和预后分子标志物。然而,本研究的数据挖掘分析虽然在一定程度上降低了科研成本,提供了一定的理论基础,但其具体的影响机制仍有必要通过大样本量从分子、细胞和有机体水平对 NUSAP1 进行进一步的实验验证。

参考文献

[1] JORDAN E J, KIM H R, ARCILA M E, et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(6):596-609.

[2] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8):1941-1953.

[3] MUSIKA W, KAMSA-ARD S, JIRAPORNKUL C, et al. Lung cancer survival with current therapies and new targeted treatments: A comprehensive update from the srinagarind hospital-based cancer registry from (2013 to 2017)[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(8):2501-2507.

[4] YOSHIZAWA A, MOTOI N, RIELY G J, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma; Prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(5):653-664.

[5] RIBBECK K, GROEN A C, SANTARELLA R, et al. NuSAP, a mitotic RanGTP target that stabilizes and cross-links microtubules[J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(6):2646-2660.

[6] LI C, ZHANG Y, YANG Q, et al. NuSAP1 modulates the dynamics of kinetochore microtubules by attenuating MCAK depolymerisation activity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:18773.

[7] VANDEN B A, RAEMAEKERS T, DENAYER S, et al. NuSAP is essential for chromatin-induced spindle formation during early embryogenesis[J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 19):3244-3255.

[8] CHEN Y, ZHANG W, KADIER A, et al. MicroRNA-769-5p suppresses cell growth and migration via targeting NUSAP1 in bladder cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(5):e23193.

[9] 李晓敏, 于哲, 槐梅, 等. miR-758-3p 通过靶向核仁纺锤体相关蛋白 1 抑制非小细胞肺癌细胞增

殖和侵袭[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1):113-117.

[10] GUO X, LI Y, CHE X, et al. microRNA-569 inhibits tumor metastasis in pancreatic cancer by directly targeting NUSAP1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(8):3652-3665.

[11] ZHAO Y, HE J, LI Y, et al. NUSAP1 potentiates chemoresistance in glioblastoma through its SAP domain to stabilize ATR[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):44.

[12] ZHANG X, PAN Y, FU H, et al. Nucleolar and Spindle Associated Protein 1(NUSAP1) inhibits cell proliferation and enhances susceptibility to epirubicin in invasive breast cancer cells by regulating Cyclin D Kinase (CDK1) and DLGAP5 expression[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:8553-8564.

[13] RHODES D R, KALYANA-SUNDARAM S, MAHAVISNO V, et al. Oncomine 3.0: Genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles[J]. *Neoplasia*, 2007, 9(2):166-180.

[14] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8):649-658.

[15] CHEN F, CHANDRASHEKAR D S, VARAMBALLY S, et al. Pan-cancer molecular subtypes revealed by mass-spectrometry-based proteomic characterization of more than 500 human cancers[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):5679.

[16] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: A web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1):W98-W102.

[17] LI T, FAN J, WANG B, et al. TIMER: A web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21):e108-e110.

[18] LI B, SEVERSON E, PIGNON J C, et al. Comprehensive analyses of tumor immunity: Implications for cancer immunotherapy[J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1):174.

[19] SZKLARCZYK D, MORRIS J H, COOK H, et al. The STRING database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. *Nucleic Acids Res*,

2017,45(D1):D362-D368.

[20] GARBER M E, TROYANSKAYA O G, SC HLUENS K, et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(24): 13784-13789.

[21] HOU J, JOACHIM A, BIANCA D H, et al. Gene expression—based classification of non—small cell lung carcinomas and survival prediction[J]. PLoS One, 2010, 5(4): e10312.

[22] SU L J, CHANG C W, WU Y C, et al. Selection of DDX5 as a novel internal control for Q-RT-PCR from microarray data using a block bootstrap re-sampling scheme[J]. BMC Genomics, 2007, 8(1): 140.

[23] LANDI M T, TATIANA D, MELISSA R, et al. Gene expression signature of cigarette smoking and its role in lung adenocarcinoma development and survival[J]. PLoS One, 2008, 3(2): e1651.

[24] SELAMAT S A, CHUNG B S, GIRARD L, et al. Genome-scale analysis of DNA methylation in lung adenocarcinoma and integration with mRNA expression[J]. Genome Res, 2012, 22(7): 1197-1211.

[25] KAYAMA H, KOHNO T, ISHII Y, et al. Identification of genes upregulated in ALK-positive and EGFR/KRAS/ALK-negative lung adenocarcinomas[J]. Cancer Res, 2012, 72(1): 100-111.

[26] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[27] JONNA S, SUBRAMANIAM D S. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer(NSCLC): An update[J]. Dis-cov Med, 2019, 27(148): 167-170.

[28] MOK T S. Personalized medicine in lung cancer: What we need to know[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(11): 661-668.

[29] LIU Z, GUAN C, LU C, et al. High NUSAP1 expression predicts poor prognosis in colon cancer[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(7): 968-973.

[30] FANG L, ZHANG M, CHEN L, et al. Down-regulation of nucleolar and spindle-associated protein 1 expression suppresses cell migration, proliferation and invasion in renal cell carcinoma[J]. Oncol Rep, 2016, 36(3): 1506-1516.

[31] QIU J, XU L, ZENG X, et al. NUSAP1 promotes the metastasis of breast cancer cells via the AMPK/PPAR gamma signaling pathway[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(22): 1689.

[32] DING X, DUAN H, LUO H. Identification of core gene expression signature and key pathways in colorectal cancer[J]. Front Genet, 2020, 11: 45.

[33] LUO B, FENG S, LI T, et al. Transcription factor HOXB2 upregulates NUSAP1 to promote the proliferation, invasion and migration of nephroblastoma cells via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2022, 25(6): 205.

[34] QIU J, XU L, ZENG X, et al. NUSAP1 promotes the metastasis of breast cancer cells via the AMPK/PPARγ signaling pathway[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(22): 1689.

[35] XU Z, WANG Y, XIONG J, et al. NUSAP1 knockdown inhibits cell growth and metastasis of non-small-cell lung cancer through regulating BTG2/PI3K/Akt signaling[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(4): 3886-3893.

(收稿日期: 2022-05-05 修回日期: 2022-12-20)

(上接第 1280 页)

[18] BURROWS F J, DERBYSHIRE E J, TAZZARI P L, et al. Up-regulation of endoglin on vascular endothelial cells in human solid tumors: Implications for diagnosis and therapy[J]. Clin Cancer Res, 1995, 1(12): 1623-1634.

[19] HUANG M, LIU T, MA P, et al. c-Met-mediated endothelial plasticity drives aberrant vascularization and chemoresistance in glioblastoma[J]. J Clin Invest, 2016, 126(5): 1801-1814.

[20] HULTGREN N W, FANG J S, ZIEGLER M E, et al. Slug regulates the Dll4-Notch-VEGFR2 axis to control endothelial cell activation and angiogenesis[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5400.

(收稿日期: 2022-07-10 修回日期: 2023-01-12)